

J. Engel

Mainx 1901

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluß von Digoxin auf den
Elektrolyt- und Wassertransport
am menschlichen Jejunum

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Johanna Engel

aus
Neuwied

Mainz 1981



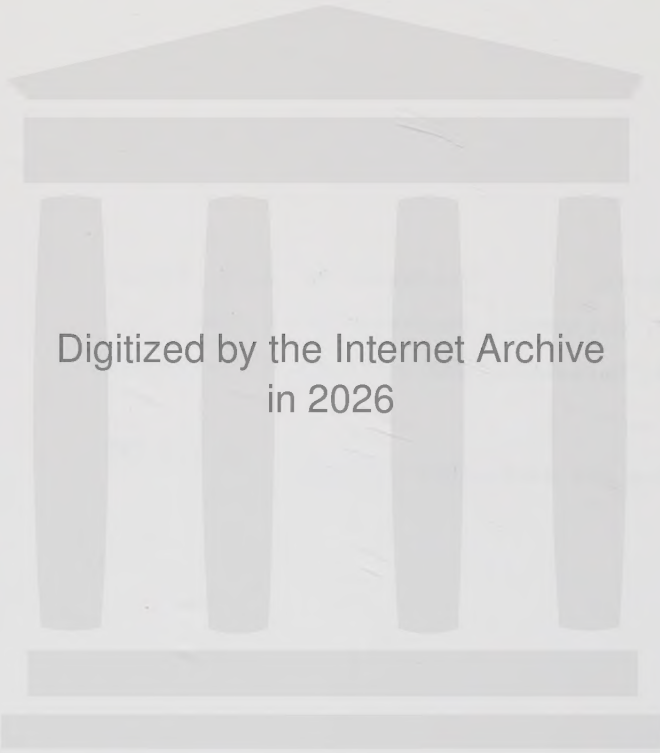
	Seite
4. <u>Diskussion</u>	11
4.1. Diskussion der Methode und der Ergebnisse	11
4.1.1. PEG als Markersubstanz	11
4.1.2. Ausgangswerte	11
4.1.3. Intraindividuelle Abweichungen	11
4.1.4. Rückgewinnung der perfundierten Lösung	12
4.2. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren aus Tierversuchen	12
4.3. Einfluß von Polarität, Angebotsseite und Glykosidkonzentration	12
4.4. Vergleich der laxativen Wirkung von Digoxin, Digitoxin und Methylproscillaridin unter Berücksichtigung von Metabolismus und Konzentration	14
4.4.1. Metabolismus	14
4.4.2. Konzentration	15
5. <u>Zusammenfassung</u>	17
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	18
7. <u>Anlagen</u>	24
7.1. Zeichnungen	24
7.2. Tabellen	32

Dekan: Professor Dr. K.-H. Bäßler

1. Gutachter: Professor Dr. K. Ewe

2. Gutachter: Professor Dr. R. Wanitschke

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Nov. 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Die Wirkung der Herzglykoside an der $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$	1
1.2. Digoxin	1
1.2.1. Herkunft und Struktur	1
1.2.2. Pharmakokinetik	2
2. <u>Material und Methode</u>	3
2.1. Material	3
2.1.1. Versuchspersonen	3
2.1.2. Perfusionssonde	3
2.1.3. Perfusionspumpe	4
2.1.4. Perfusionslösung	4
2.2. Methoden	5
2.2.1. Versuchsaufbau, Durchführung der Perfusion	5
2.2.2. Bestimmung von Na^+ , K^+ , Cl^-	7
2.2.3.1. PEG- C^{14} Bestimmung	7
2.2.3.2. Resorptions-/Sekretionsberechnung mittels PEG	8
2.2.4. Digoxin-Bestimmung	8
3. <u>Ergebnisse</u>	9
3.1. Wirkung von Digoxin auf den Nettotransport von Wasser und Elektrolyten im Dünndarm	9
3.1.1. Nettobewegung von H_2O	9
3.1.2. Nettotransport von Na^+ , K^+ , Cl^-	9
3.2. Digoxinkonzentration	10
3.2.1. Im Standard	10
3.2.2. Im wiedergewonnenen Dünndarmperfusat	10
3.3. Menge des wiedergewonnenen Perfusates	10
3.4. Subjektive Angaben der Versuchspersonen	10

EINFLUSS VON DIGOXIN AUF DEN ELEKTROLYT - UND WASSERTRANSPORT AM MENSCHLICHEN JEJUNUM.

1. Einleitung

1.1. Die Wirkung der Herzglykoside auf die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase - Aktivität.

1953 zeigte Schatzmann, daß der aktive Transport von Na^+ und K^+ in Erythrozyten durch niedrige Konzentrationen von Strophantin K vermindert wurde. Seitdem beschäftigen sich viele Forschungen mit der Wirkung von Herzglykosiden auf Transportvorgänge von Substanzen im Darm, wie z. B. Natrium, Kalium, Glukose, H_2O , Calcium (Glynn 1964, Csaky 1965, Forth 1967, Forth u. a. 1969). Skou, der als erster erkannte, daß die Membran - $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase das Enzym ist, das die Na-K-Pumpe antreibt (1957) zeigte später, daß Strophantin in der Lage war, spezifisch den Na, K- stimulierten Teil der Enzymaktivität zu hemmen (1965).

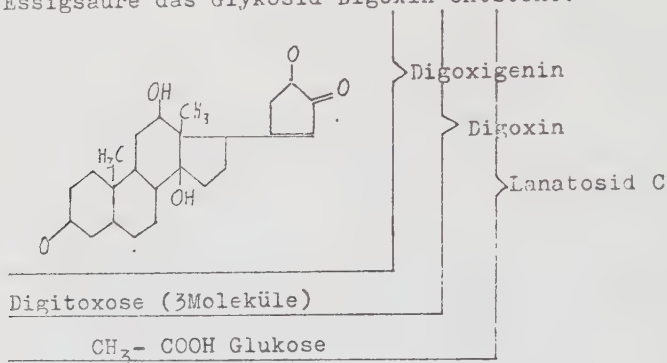
Der Mechanismus der Hemmung durch Digitalisglykoside beruht darauf, daß sich die Glykoside zuerst an einen Rezeptor binden, was über eine Änderung der Konformation zu einer Hemmung der Enzymaktivität führt (A. Schwarz 1976). Bestimmte Liganden wie Na, Mg-P fördern, andere wie K hemmen die Bildung eines Herzglykosid - Enzym - Komplexes (A. Yoda 1976). Zur Zeit wird untersucht, ob sich spezifische Bindungsstellen für Digitalis an der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase mit Hilfe von Antikörpern nachweisen lassen.

1.2. Digoxin

1.2.1. Herkunft und Struktur

Digoxin ist ein Inhaltsstoff der Digitalis lanata (weißer, wolliger Fingerhut). In ihr finden sich

die genuinen Lanataglykoside A, B, C, D und E. Das gebräuchlichste ist das Lanatosid C, aus dem durch hydrolytische Abspaltung von Glukose und Essigsäure das Glykosid Digoxin entsteht.



1.2.2. Pharmakokinetik

Digoxin ist wegen seiner günstigen Pharmakokinetik und seiner hohen Konzentration am Herzmuskel eines der meist angewandten Herzglykoside. Nach Wirth (1971) liegt die mittlere Resorptionsquote bei 70 %. Der an Humanalbumin gebundene Anteil beträgt für Digoxin 20 - 40 %, die Plasmahalbwertszeit 33 - 36 Std. (Forth u. Rummel 1975).

Digoxin wird als solches nahezu ausschließlich im Urin ausgeschieden. Nur 1/10 erscheint metabolisiert. Der Teil, der einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt, ist vernachlässigbar gering (Donerty 1968). Nach den Angaben von Forth und Rummel (1975) sind es 7 %.

Am Jejunum der Ratte und des Meerschweinchens hemmen Herzglykoside die Resorption von Ca, Glukose, sowie den Na - und H₂O - Transport. Dabei

bestehen große Unterschiede, abhängig vom Präparat und seiner Konzentration, von der Spezies und dem perfundierten Jejunalabschnitt (Glynn 1964, Rummel 1965, Forth u. a. 1969, Forth u. Rummel 1975).

Am Dünndarm des Menschen wurde der Einfluß von Digitalispräparaten auf enterale Resorptionsvorgänge nicht untersucht. Diarrhöen, die als Nebenwirkung anderer Digitaloidpräparate wie Proscillaridin beobachtet wurden, könnten als eine Konsequenz der Hemmung des H_2O - und Elektrolyttransportes erklärt werden.

Es ist das Ziel der folgenden Arbeit, den Einfluß von Digoxin auf den Elektrolyt- und Wassertransport im menschlichen Jejunum mit Hilfe der Perfusionsmethode zu untersuchen.

2. Material und Methode

2.1. Material

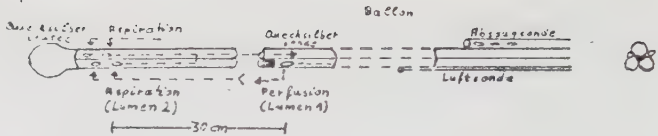
2.1.1. Versuchspersonen

Die Untersuchungen wurden an sieben darmgesunden Probanden (Studenten im Alter von 22 bis 26 Jahren) durchgeführt.

2.1.2. Perfusionssonde

Für die Perfusion wurde eine speziell konstruierte Sonde verwendet (Ewe 1968). Sie bestand aus fünf Polyvinylschläuchen, die mit Tetrahydrofuran aneinandergeklebt waren (Abb. 1).

Abb. 1



Die Perfusionslösung wurde durch das Lumen 1 in das proximale Jejunum eingebracht und 30 cm distal davon durch das Lumen 2 aspiriert. Die Luftsonde diente dazu, den Ballon aufzublasen und so den Zufluß von gallenhaltigem Dünndarmsekret, das durch die proximale Abzugssonde entfernt wurde, weiter zu reduzieren. An der Spitze wurde zur Erleichterung der Sondenplatzierung ein mit Quecksilber gefüllter Beutel befestigt, der zusammen mit der Quecksilbersonde der Sichtbarmachung im Röntgenbild diente.

2.1.3. Perfusionspumpe

Die Perfusion erfolgte mit einer Rollerpumpe (Heidolph Schlauchpumpe Typ SP-V) mit einer konstanten Perfusionsgeschwindigkeit von 5 ml/min.

2.1.4. Perfusionslösung

Als Perfusionslösung wurde eine modifizierte Tyrodelösung benutzt; sie enthielt:

Natriumchlorid	8,0 g	= 148 mVal
Kaliumchlorid	0,36g	= 5 mVal
Natriumhydrogencarbonat	1,0 g	= 24 mVal
Glukose	200 mg%	= 11,2 mVal
PEG 4000 ¹⁾	5,0 g	
PEG (¹⁴ C) ²⁾	5 µc	
Äthanol	10,0	
Aqua dest	ad 1000	

¹⁾ PEG 4000: Polyäthylenglykol, Typ 4000, Serva Feinbiochemica, Heidelberg.

²⁾ PEG 4000:(¹⁴C): NEC - 473 Polyäthylene-1,2-¹⁴C-Glykol.

PEG diene als nichtresorbierbarer Marker (Shields 1968, Wingate 1972) zur Berechnung der Nettowasser-verschiebung.

Zu einem Teil der angesetzten Lösung wurden 0,4 mg% Digoxin zugesetzt, so daß die einmalig zulässige Höchstdosis von 1,2 mg bei einer Gesamtpfusion von 300 ml/Std. erreicht wurde.

2.2. Methoden

2.2.1. Versuchsaufbau, Durchführung der Pfusion

Sämtliche Versuche wurden morgens an nüchternen Personen durchgeführt. Die Sonde wurde geschluckt und unter röntgenologischer Kontrolle plaziert. In den Schlauch, der zum Absaugen der perfundierten Lösung diene, wurde ein silikonisierter Draht eingeführt, um das Aufrollen und Umschlagen der Sonde im Magen zu verhindern. Er wurde entfernt, wenn die gewünschte Sondenlage erreicht war, d. h., wenn sich der Ballon in Höhe des Treitzschen Ligamentes befand.



Abb. 2. Perfusions-sonde in Situ. Der Ballon liegt im absteigenden Teil des Duodenum, die Sondenspitze im Jejunum.

Bei den Versuchspersonen 2 und 4 wurden zur Erleichterung der Pyloruspassage etwa 2 Std. vor Versuchsbeginn je 10 mg Metoclopramid (Paspertin^R) iv. injiziert. Bei der kurzen Halbwertszeit des Medikamentes war eine Beeinflussung des Sekretionsverhaltens während der Perfusion ausgeschlossen.

Nach der Platzierung wurde die Sonde extern fixiert und der Ballon auf 60 mm Hg aufgeblasen. Mit einem Blutdruckmanometer wurde der Druck im Ballon kontrolliert.

Danach wurde Lumen 1 an die Perfusionspumpe angeschlossen, Lumen 2 und 4 wurden in je ein Gefäß geführt, das sich etwa 50 cm unter dem Lageniveau der Versuchsperson befand, so daß das Perfusat und das gallige Dünndarmsekret per gravitatem abließen. Konnte nur wenig Perfusat wiedergewonnen werden, wurde mit einer Spritze aspiriert.

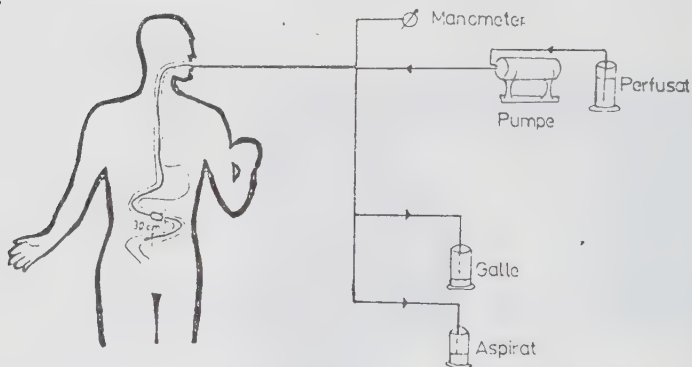


Abb. 3. Versuchsaufbau: Das Perfusat wurde mit einer Pumpe in das proximale Jejunum eingebracht. Mit Hilfe eines Manometers wurde der Druck in dem Ballon kontrolliert. Das gallige Dünndarmsekret sowie das Aspirat liefen per gravitatem ab.

Die anschließende Perfusion gliederte sich in folgende Abschnitte:

Periode A: Das zu perfundierende Jejunalserment wurde 60 min mit reiner Standardlösung ohne Digoxin gespült, um ein steady state zu erreichen.

Periode B: Es wurde 60 min digoxinhaltige Lösung perfundiert.

Periode C: Die letzten 120 min wurde wieder mit Standardlösung gespült, um die Reversibilität von Veränderungen zu testen.

Das Perfusat von allen 3 Perioden wurde in 15-min-Fraktionen gesammelt, das gallehaltige Dünndarmsekret stündlich. In den 16 aus dem Jejunalperfusat gewonnenen Proben wurden die Elektrolyt- und PEG-C¹⁴ Konzentrationen gemessen. In den Fraktionen aus den Perioden B und C wurde zusätzlich der Digoxingehalt bestimmt. Das gallehaltige Dünndarmsekret wurde verworfen.

2.2.2. Bestimmung von Na⁺, K⁺, Cl⁻.

Na⁺ und K⁺ wurden in dem Flammenphotometer (Eppendorf FCM 6341), Cl⁻ in dem Chloridmeter (Eppendorf 6610) bestimmt.

2.2.3.1. PEG-C¹⁴ Bestimmung.

Das mit C¹⁴ markierte PEG wurde im BF Betaszint 5000 bzw. im B-Counter Packard gemessen. Als Scintillator diente Packard Insta-Gel (Packard Instrument International S.A., Zürich, Schweiz).

2.2.3.2. Resorptions- /Sekretionsberechnungen mittels PEG.

Mit PEG als nichtresorbierbare Leitsubstanz läßt sich der Nettotransport von H_2O nach folgender Formel berechnen:

Nettotransport von H_2O in ml/min

$$= \frac{\text{Vol. in}}{\text{min}} \times \left(1 - \frac{\text{PEG in}}{\text{PEG out}}\right)$$

Nettotransport einer gelösten Substanz:

$$\frac{\text{resorb. Subst.-Menge}}{\text{min}} = \frac{\text{Subst. Menge in}}{\text{min}} \left(1 - \frac{\text{Subst out}}{\text{Subst in}} \frac{\text{PEG i}}{\text{PEG o}}\right)$$

Positive Vorzeichen entsprechen einer Nettoresorption, negative einer Nettosekretion.

"in" bezieht sich auf die in die Sonde hineingepumpte Flüssigkeit -

"out" auf das wiedergewonnene Perfusat.

2.2.4. Digoxin - Bestimmung

Die radioimmunologische Bestimmung wurde entsprechend der Beschreibung von Gilfrich (1975) und Clasen (1976) durchgeführt. Da die Digoxinkonzentration nicht im Plasma, sondern im Dünndarmsekret gemessen wurde, war es erforderlich, entsprechende Verdünnungen der Proben vorzunehmen:

Sie wurden 1 : 100 mit Seretin (Behring Werke) und
1 : 10 mit Plasma verdünnt, so daß insgesamt eine Verdünnung von 1 : 1000 resultierte.

Die Messung erfolgte radiochemisch in einem Flüssigkeitsszintillationszähler (Packard Tri Carb Liquid Szintillation Spektrometer Model 380).

3. Ergebnisse

3.1. Wirkung von Digoxin auf den Nettotransport von Wasser und Elektrolyten im Dünndarm.

Digoxin hatte einen deutlichen Effekt auf die H_2O - und Elektrolytbewegungen im Dünndarm. Es bewirkte eine Resorptionsumkehr und führte zu einer Nettosekretion von H_2O , Na^+ , K^+ , Cl^- Ionen in das Darm-lumen. Lediglich die erste Versuchsperson zeigte ein hiervon abweichendes Verhalten: Hier kam es zu einer verstärkten Sekretion von H_2O und zu einer verminderten Resorption von Na^+ und K^+ . Nur Cl^- zeigte eine Resorptionsumkehr hin zu einer Nettosekretion (Abb. 3).

Unter den Versuchspersonen hatten sich zwei Gruppen herausgebildet: fünf von den sieben Probanden reagierten mit einer Latenzzeit von 15 bis 45 Minuten, zwei reagierten sofort nach Beginn der Digoxin-perfusion mit einer Änderung des Nettotransportes von H_2O und Elektrolyten (Abb. 4 bis 14).

3.1.1. Nettobewegung von H_2O

Die Größenordnung der Wasserbewegung lag zwischen 1 und 2 ml/min pro 30 cm Jejunum. Nach der Digoxin-perfusion strömte etwa 1 ml Wasser/min in das Darm-lumen ein (Tab.II).

3.1.2. Nettotransport von Na^+ , K^+ , Cl^-

Außer bei der ersten Versuchsperson verliefen die Kurven für die Verschiebungen von H_2O , Na^+ , K^+ und Cl^- bei den einzelnen Probanden in gleicher Richtung. Es bestand also eine enge Korrelation zwischen der Wasserbewegung und der Bewegung dieser Elektrolyte (Abb. 4 bis 14).

3.2. Digoxinkonzentration

3.2.1. Im Standard

Die Digoxinbestimmung zeigte, daß nur bei den Versuchspersonen 1 und 5 die gemessene Konzentration im Standard mit der geplanten Digoxinkonzentration von 4 µg/ml annähernd übereinstimmte (Tab.I). Abweichungen von 0,5 bzw. 0,6 µg/ml liegen im Bereich der möglichen Fehlerbreite. Bei den restlichen fünf Perfusionen lag die Glykosidkonzentration im Standard durchschnittlich 1,5 µg/ml niedriger (s. Diskussion).

3.2.2. Im wiedergewonnenen Dünndarmperfusat

Über den Verlauf der Glykosidkonzentration während der kontinuierlichen Perfusion liegen nur unvollständige Ergebnisse vor, da nicht regelmäßig Proben gewonnen werden konnten (s. Diskussion).

Mit Beginn der Spülperiode fiel die Konzentration von Digoxin in der aufgefangenen Perfusionslösung bei den Versuchspersonen 4, 5, 6 und 7 rasch auf Werte unter 0,5 µg/ml ab. Bei den Probanden 1, 2 und 3 waren in der Spülphase noch höhere Konzentrationen meßbar (Tab. I).

3.3. Menge des wiedergewonnenen Perfusats

Die Menge des wiedergewonnenen Perfusats lag im Durchschnitt zwischen 40 und 50 ml pro 15 Min. Sammelfraktion, d. h., es konnten nur ~ 60% der perfundierten Lösung zurückgewonnen werden.

3.4. Subjektive Angaben der Versuchspersonen

Bei allen Probanden trat mehr oder minder starkes Würgen auf, das durch den Fremdkörperreiz der Perfusionssonde entstand. Bei der 1. Versuchsperson kam es in der letzten Versuchsperiode zu schleimigem Erbrechen. Durchfälle traten bei keinem der Probanden innerhalb einer Beobachtungszeit von 24 Std. nach Ende der Perfusion auf.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methode und der Ergebnisse

4.1.1. PEG als Markersubstanz

Durch die Entwicklung von intestinalen Markern ist es möglich geworden, intestinale Absorption am Menschen zu untersuchen. PEG ist nach den bisherigen Forschungen eine geeignete Referenzsubstanz, um Wasserverschiebungen im menschlichen Darm zu messen. Es wird weder vom gesunden, noch vom kranken Darm absorbiert (Shields 1968). Die Strahlenexposition durch ^{14}C markiertes PEG ist vernachlässigbar (Win-gate 1972).

4.1.2. Ausgangswerte

Trotz einer Spülperiode von 60 Minuten am Anfang der Perfusion war es nicht möglich, steady-state Bedingungen zu schaffen. Bei den Versuchspersonen 3, 4, 6 und 7 kam es in der 1. Spülperiode zu einer Sekretion von H_2O und Elektrolyten in das Darmlumen, während die Probanden 1, 2 und 5 resorbierten. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, daß durch die Manipulationen beim Plazieren der Sonde die Funktion des Darmes so nachhaltig gestört wurde, daß eine einstündige Spülung mit Standardlösung nicht ausreichte, um ein gleichmäßiges Resorptions- und Sekretionsverhalten herzustellen.

4.1.3. Intraindividuelle Abweichungen

Abweichend von den Elektrolytbewegungen sezernierte die erste Versuchsperson während der ganzen Perfusion Wasser. Demgegenüber wurde Natrium resorbiert. Das steht im Gegensatz dazu, daß der Wassertransport stets an den von Natrium gekoppelt ist (Rummel 1965). Es ist wahrscheinlich, daß hier der Fehler in der Bestimmung der Elektrolyte liegt.

4.1.4. Rückgewinnung der perfundierten Lösung

Es kamen einzelne Perioden vor, während denen keine oder nur sehr geringe Mengen Flüssigkeit gesammelt werden konnten. Nach Fordtran (1966) könnte das daran liegen, daß entweder keine Lösung an der Stelle der Probeentnahme vorhanden war, oder daß die Aspirationslöcher zeitweise verstopft waren. Auch bleibt die Möglichkeit offen, daß ein Teil der Lösung in tiefere Darmabschnitte weiterfloß und erst gar nicht aspiriert wurde.

4.2. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren aus Tierversuchen.

An umfangreichen tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Herzglykoside die Resorption von Wasser, Elektrolyten und Glukose am Dünndarm einschränkten (Glynn 64, Forth und Rummel 67, Lauterbach 67, Forth und Furukawa 69, Robinson 70, Leopold 1971). Dabei bestehen abhängig von Glykosid und Spezies große Unterschiede.

Forth (1969) fand am isoliert durchströmten Jejunum der Ratte, daß Digoxin auch in den höchsten Konzentrationen weder die Glukose, noch die Wasserresorption beeinflussten. Beim Meerschweinchen dagegen war bereits mit 0,5 nM/ml sowohl die Glukose- als auch die Wasserresorption eingeschränkt. Diese Glykosidkonzentration entspricht der, die auch für die vorigen Perfusionen am menschlichen Jejunum gewählt wurde und dort zu einer Umkehr der Resorption in eine Sekretion führte.

4.3. Einfluß von Polarität, Angebotsseite und Glykosidkonzentration

Herzglykoside verhalten sich hinsichtlich ihrer Absorptionsrate und Hemmwirkung auf die ATPase unterschiedlich, je nachdem, ob sie von der Mukosa- oder der Serosaseite angeboten werden. So hemmt Strophantin

die Glukoseresorption am everted sac - Präparat des Meerschweinchen nur dann, wenn es von der Serosa-seite angeboten wird. Digitoxin und auch Proscillaridin haben diesen Effekt, wenn sie von der Mukosa angeboten werden (Forth und Rummel 67).

Für Strophantin, einem polaren Glykosid mit geringer Lipidlöslichkeit ist es leichter, von der Serosa aus die Darmwand zu durchdringen, während Digitoxin, da weniger polar und damit lipophiler, die Darmwand leichter von der Mukosaseite her permeiert.

Forth et al ordneten die Glykoside nach ihrem Penetrationsvermögen und fanden am Rattendünndarm die Reihenfolge: Digitoxin, Peruvsia, Digoxin = Proscillaridin, Quabain. Die gleiche Reihe ergibt sich, wenn man die Glykoside nach abnehmender Polarität, d. h. zunehmender Lipophilie ordnet.

Bei den hier durchgeführten Versuchen waren die Digoxinkonzentrationen in den angesetzten Lösungen aus meßtechnischen Gründen nicht gleich zu halten. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen der Höhe der Digoxinkonzentration in der Perfusionslösung und der Zeitspanne bis zu dem Wirkungseintritt. Die fünf Versuchspersonen, die mit einer gewissen Latenz auf die Digoxinzufuhr reagierten, wiesen eine Glykosidkonzentration im Bereich von 2,1 bis 2,8 µg/ml in der angesetzten Standardlösung auf. Demgegenüber lagen die Meßergebnisse bei den zwei Probanden, die direkt zu Beginn der Digoxinzufuhr mit einer H₂O- und Elektrolytverschiebung antworteten bei 4,5 bzw. 4,6 µg/ml.

Daraus kann man schließen: Wird Digoxin als ein polares und wenig lipophiles Glykosid in niedrigen Konzentrationen von der Mukosaseite angeboten, so benötigt es eine gewisse Latenz, bis es inhibitorisch auf den H₂O- und Elektrolyttransport wirksam werden kann. Bei hohem Angebot kommt es zu einer

schnellen Absättigung der ATPase und damit zu einer sofortigen Hemmung.

4.4. Vergleich der laxativen Wirkung von Digoxin, Digitoxin und Methylproscillaridin unter Berücksichtigung von Metabolismus und Konzentration

4.4.1. Metabolismus

Bei den durchgeführten Versuchen konnte ein eindeutiger Effekt auf den H_2O - und Elektrolyttransport im Jejunum im Sinne eines vermehrten Einstroms in das Darmlumen gemessen werden. Es stellte sich die Frage: Warum verursachte Digoxin beim Menschen keinen Durchfall, wohingegen bei anderen Digitaloidpräparaten (Typ Proscillaridin) Diarrhöen als Nebenwirkung auftraten? Die Antwort darauf liegt in dem unterschiedlichen Metabolismus einzelner Digitalispräparate. Der entscheidende Faktor für die Pharmakokinetik der Herzglykoside ist der Polaritätsgrad. Mit steigender Lipidlöslichkeit (abnehmender Polarität):

- 1) nimmt die enterale Resorbierbarkeit zu,
- 2) steigt der Grad der Plasma-Eiweißbindung,
- 3) nimmt die renale Elimination der unveränderten Glykoside als Folge der stärkeren Plasma-Eiweißbindung und einer verstärkten tubulären Rückresorption ab,
- 4) nimmt die Metabolisierungsrate zu - damit steigt die biliäre Ausscheidung an - wobei die hohe enterale Resorptionsquote zu einem stärker hervortretenden enterohepatischen Kreislauf führt (Forth et al 1975).

Digoxin wird zu 70% im Dünndarm resorbiert und fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden. Die H_2O - und Elektrolytsekretion bzw. verminderte Resorption, die in den Versuchen gemessen werden konnte, wird wahrscheinlich durch die resorptive Funktionsreserve von Jejunum, Ileum und Colon ausgeglichen, so daß keine Diarrhö resultiert.

Der metabolische Abbau in der Leber ist für die Pharmakokinetik sowohl von Methylproscillaridin als auch von Digitoxin von hervorragender Bedeutung. Die Digitoxinmetaboliten werden vorwiegend mit der Galle ausgeschieden. Im Darm werden sie dann wieder gespalten und weitgehend rückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf) (Kuschinsky 1976).

Stand, Rietbrock und Fassbender fanden, daß bei einer einmaligen oralen Gabe von 0,5 mg radioaktiv markiertem Methylproscillaridin 55% mit der Galle ausgeschieden werden. Der größte Teil der in der Galle gefundenen Aktivität bestand aus Konjugaten von Methylproscillaridin mit Gallensäuren, d. h., die Konjugate des Glykosids werden im Darm gespalten und wieder unvollständig reabsorbiert, was einem enterohepatischen Kreislauf gleichkommt.

Diese beiden Digitalispräparate sind also im Dickdarm wirksam, in dem die Schleimhaut in der Lage ist, NaCl und Wasser zu konservieren. Eine Hemmung der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase ist hier von funktioneller Bedeutung. Trotzdem zeigt nur Methylproscillaridin als Nebenwirkung eine klinisch faßbare Diarrhö.

4.4.2. Konzentration

Die Ursache dafür ist in den unterschiedlichen Konzentrationen zu finden, bei denen eine Diarrhö als Nebenwirkung auftritt. Forth (1967) zeigte am Meerschweinchenjejunum, daß Proscillaridin in einer Konzentration von $1 \times 10^{-5} \text{ Mol/l}$ den Natriumtransport und damit die Wasserresorption um mehr als 30% herabsetzte, während Digitoxin bei dieser Konzentration noch keine Wirkung zeigte. Für eine Einschränkung des Glukose- und Ca^{2+} -Transportes um 40 - 50% waren für Proscillaridin $5 \times 10^{-6} \text{ M/l}$ und für Digitoxin $1 \times 10^{-5} \text{ Mol/l}$ erforderlich. $5 \times 10^{-6} \text{ M/l}$ ist eine Konzentration, die bei oraler Zufuhr therapeutischer Dosen

zeitweilig lokal an der Mukosa von Magen und Darm erreicht wird. Das heißt, um mit Digitoxin die gleichen Hemmeffekte wie mit Proscillaridin zu erzielen, sind ungleich höhere Dosen erforderlich. Diese liegen für die Anwendung in der Praxis nicht mehr im therapeutischen Bereich.

Schlußfolgerung: Vergleicht man Digoxin, Digitoxin und Methylproscillaridin hinsichtlich ihrer diarrhöischen Nebenwirkung, so ist bei Digoxin die Ausscheidung über die Niere die Ursache dafür, daß keine Diarrhö auftritt. Demgegenüber ist es bei Digitoxin und Methylproscillaridin die unterschiedliche Konzentration, die notwendig ist, um eine Hemmung der H_2O - und Elektrolytresorption gleichen Ausmaßes zu bewirken.

5. Zusammenfassung

Bei sieben Versuchspersonen wurde die Wirkung von Digoxin auf den Elektrolyt- und Wassertransport im Dünndarm untersucht. Dazu wurde ein 30 cm langer Abschnitt des Jejunum mittels einer Sonde 4 Stunden lang mit einer isotonen Elektrolytlösung kontinuierlich perfundiert, der in der 2. Stunde das Glykosid Digoxin zugesetzt wurde.

Unter der Digoxinperfusion kam es zu einer Resorptionsumkehr (von Resorption zu Sekretion). Die Latenzzeit, die bis zum Eintreten dieses Effektes benötigt wurde, war von der Digoxinkonzentration abhängig. Zwei Probanden, die mit einer höheren Glykosidkonzentration perfundiert wurden, reagierten sofort mit dem Beginn der Digoxinperfusion mit einer Änderung ihres Sekretionsverhaltens, fünf Probanden mit einer niedrigeren Glykosidkonzentration in der Perfusionslösung reagierten mit einer Latenzzeit von 15 - 45 Minuten.

Da die vermehrte Sekretion in das Darmlumen bedingt durch die Hemmung der $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ nicht zu einer Diarrhö führte, liegt an den pharmakokinetischen Unterschieden und lokalen Konzentrationen von Digoxin.

Literatur

1. Abshagen, U., H. Kewitz, N. Rietbrock: Verteilung von ^3H -markiertem Digoxin, Digitoxin und Quabain zw. Plasma und Erythrozyten bei verschiedenen Spezies. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol spez. Path. 269 (1971), S. 229-230.
2. Berg, G.G., J. Szekerczes, I. Cell: The Sodium and Potassium Activates ATP-ase. II. Comparative Study of Intestinal Epithelium und Red Cells. Physiol. 67 (1966), S. 487-500.
3. Binder, H.J.: Temporal stability of intestinal transport system. Biochim, Biophys. Acta 135 (1967), S. 350-351.
4. Böhmer, R.: Diarrhö III.: Die medizinische Welt 28 (1977), S. 491-494.
5. Burland, W.L., P.D. Samuel: Transport Across the Intestin, A Glaxo Symposium. Edinburgh and London 1972.
6. Cassidy, M.M., C.S. Tidball: Cellular Mechanism of Intestinal Permeability Alterations produced by Chelation Depletion. Jour. of Cell Biology 32 (1967), S. 685-698.
7. Charnack, J.S., R.L. Post: Evidence of the Mechanism of Quabain Inhibition of Cation Activated Adenosin Triphosphatase. Nature 199 (1963), S. 910-911.
8. Clasen, R.: Untersuchung zur biologischen Verfügbarkeit von Digoxin aus Kombinationspräparaten während Dauertherapie. Med. Diss. Mainz 1976.
9. Crane, R.K.: Na - dependent transport in the intestine and other animal tissues. Fed. Proc. 24 (1965), S. 1000-1006.
10. Crocker, A.D., A.K. Munday: Factors Affecting Mucosal Water and Sodium Transfer in Everted Sacs of Rat Jejunum. Jour. Physiol. 202 (1969), S. 329-338.

11. Csaky, T.Z.: A possible link between active transport of elektrolytes and nonelektrolytes. Fed. Proc. 22 (1963a), S. 3-7.
12. Csaky, T.Z., Yasuhiro Hara: Inhibition of active intestinal sugar transport by digitalis. Am. J. Physiol. 209 (1963), S. 467-472.
13. Devrode, G.J., S.F. Phillips: Conservation of Sodium, Chloride and Water by the Human Colon. Gastroenterol. 56 (1969), S. 101-108.
14. Diamond, J.M., W.H. Bossert: Standing Gradient Osmotic Flow. A Mechanism for Coupling Water and Solute Transport in Epithelia. Journ. of gen. physiology 50 (1967), S. 2061-2083.
15. Doherty, J.E.: The Clinical Pharmacology of digitalis glycosides. Am. J. Med. Sci. 255 (1968), S. 382-414.
16. Ewe, K.: Die Beeinflussung der Eisenaufnahme im Dünndarm durch Komplexbildung mit 8-Hydroxychinolin und dessen Sulfonat. Klin. Wochenschrift 46 (1968), S. 296-300.
17. Ewe, K., B. Hölker: Einfluß eines diphenolischen Laxans (Bisacodyl) auf den Wasser- und Elektrolyttransport im menschlichen Colon. Klin. wochenschrift 52 (1974), S. 827-833.
18. Ewe, K. and W.H.J. Summerskill: Transfer of ammonia in the human jejunum. J. Lab. clin. Med. 65 (1967), S. 839.
19. Ewe, K., R. Wanitschke: Neue Aspekte in der Pathogenese der Diarrhö. Leber, Magen, Darm 7 (1977), S. 1-12.
20. Ewe, K., R. Wanitschke: The Effekt of Cathartic Agents on Transmucosal Elektrical Potential Diffenence in the Human Rectum. Klin. Wochenschrift 58 (1980), S. 288-306.

21. Fordtran, I.S.: Marker Perfusion Techniques for Measuring intestinal Absorption in Man. Gastroenterol. 51 (1966), S. 1089-1093.
22. Fordtran, I.S., F.C. Rector Jr., N.W. Carter: The Mechanisms of Sodium Absorption in the Human Small Intestine. Jour. of clinical investigation 47 (1968), S. 884-900.
23. Forth, W., D. Henschler, W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Mannheim 1975.
24. Forth, W., W. Rummel: Wirkung von Herzglykosiden auf Ca^{++} , Na^+ , H_2O und Glukosetransport am isolierten Dünndarm. Helv. Physiol. Acta 25 (1967), S. 8-23.
25. Forth, W., W. Rummel: Intestinale Resorption von Herzglykosiden in vitro und in vivo. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. exp. Path. 262 (1969), S. 53-72.
26. Forth, W., W. Rummel: Pharmacology of intestinal Absorption: Gastrointestinal Absorption of Drugs. Internal Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Section 39 B (1975), S. 171-244.
27. Gilfrich, H.J.: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Digoxin bei Dauertherapie und nach einmaliger Verabreichung. Med. Habil. Schr. Mainz, 1975.
28. Glynn, I.M.: The Action of Cardiac Glycosides on Ion Movements. Pharmacol. Reviews 16 (1964), S. 381-407.
29. Järnefeld, J.: Properties and possible Mechanism of the Na^+ and K^+ stimulated mikrosomal Adenosinetriphosphatase. Biochim. et biophys. Acta 59 (1962), S. 643-654.
30. Kuentlerle, H.R., E.R. Garrett, K.H. Spitzzy u.a.: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie. 3. Auflage. München 1976.

31. Lauterbach, F.: Die Wirkung cardiotoner Steroide auf die enterale Resorption aktiv transportierter und diffundierender Substanzen und auf deren Beziehung zu Na^+ Konzentration und Na^+ Transport. *Biochim. et biophys. Acta* 135 (1967), S. 273-285.
32. Lauterbach, F.: Metabolismus und enterale Resorption herzwirksamer Glykoside. *Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol. exp. Path.* 263 (1969), S. 26-39.
33. Lendle, L., H. Mercker: Extracardiale Digitaliswirkungen, *Ergebnisse. Physiol.* 51 (1961), S. 199-298.
34. Nell, G., W. Forth, H. Overhoff, K. Pfleger und W. Rummel: Ein- und Ausstrom von Natrium an Dünn- und Dickdarm. *Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol. exp. Path.* 269 (1971), S. 423-424.
35. Okita, G.T., F. Reichardson and B.F. Roth-Schechter: Dissociation of the positiv inotropic action of digitalis from inhibition of sodium and potassium activated adenosin triphosphatase. *Jour. Pharmacol. Exp. Ther.* 185 (1973), S. 1-11.
36. Quigley, J.P. and G.S. Gotterer: A comparison of the $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase activities found in isolated brush border and plasmamembrane of the rat intestinal mucosa. *Biochim. et biophys. Acta* 255 (1972), S. 107.
37. Robinson, J.W.L.: The Difference in Sensitivity to Cardiac Steroids of $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ - stimulated ATPase and Amino Acid Transport in the Intestinal Mucosa of the Rat and other Species. *J. Physiol.* 206 (1970), S. 41-60.
38. Roesch, A., K. Koch and W. Schaumann: B-Methyl-Digoxin, V. Protein Binding, Tissue Distribution and Extra-Cardiac Effects in Rats and Mice. *Arch. Pharm.* 279 (1973), S. 211-226.

39. Rummel, W.: Enterale Resorptionsvorgänge und ihre Beeinflussung. Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmac. exp. Path. 250 (1965), S. 189-209.
40. Schultz, S.G., R. Zalusky: Ion Transport in Isolated Rabbit Ileum. Jour. physiol. 47 (1964a), S. 567-584.
41. Schwarz, A.: Sodium, potassium adenosin triphosphatase rezeptor for digitalis. Biochem Pharmacol. 25 (1976), S. 237-39.
42. Schwarz, A.: Is the cell-membrane Na-K-ATPase enzym system the pharmacological rezeptor for digitalis? Circ. Res. 39 (1976), S. 1-7.
43. Shields, R.: Suitability of Polyethylene Glycol as a Dilution Indicator in the Human Colon. Gastro. 54 (1968), S. 331-333.
44. Skou, J.C.: Enzymatic Basis for Active Transport of Na^+ and K^+ Across Cell Membrane. Physiological Reviews 45 (1965), S. 596-617.
45. Stand, R., N. Rietbrock, H.P. Fassbender: Excretion of methylproscillaridin in patients with a biliary fistulae. Europ. J. clin. Pharmacol. 9 (1975), S. 99-103.
46. Vogel, G., E. Meyering, I. Stoeckert: Gleichgewichtskonzentrationen einiger Plasma - Solute und Na^+ - Absorption bei Erhöhung des Na^+ - Angebotes durch Steigerung der Na^+ - Angebotskonzentration oder des Perfusionsvolumens / Zeit im Jejunum und Colon von Ratten. Pflügers Arch. 310 (1969), S. 150-166.
47. Whalen, G.E., J.A. Harris, J.E. Greenen, K.H. Soergel: Sodium and Water Absorption from the Human small Intestine. Gastro. 51 (1966), S. 975-983.
48. Wingate, D.L. et al.: A comparison of stable and ^{14}C - labelled polyethyleneglycol as volume indicators in human jejunum. Gut. London 13 (1972), S. 812-815.

49. Wirth, K., G. Bodem, H.J. Dengler: Kinetik und Stoffwechsel von Digoxin und verwandten Herzglykosiden beim Menschen. Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol. exp. Path. 269 (1971), S. 427-428.
50. Wirth, K., G. Bodem, H.J. Dengler: Aktuelle Digitalisprobleme. München 1972.
51. Wiseman, G.: Absorption from the intestine. London and New York 1964.
52. Yoda, A.: Binding of Digoxigenin to Sodium - and Potassium - Dependent Adenosine Triphosphatase. Mol. Pharmacol 12 (1975), S. 399-408.
53. Yoda, S., A.M. Sarraf, A. Yoda: Structure - Activity Relationships of Cardiotonic Steroids for the Inhibition of Sodium- and Potassium - Dependent Adenosine Triphosphatase. Mol. Pharmacol 11 (1975), S. 647-652.

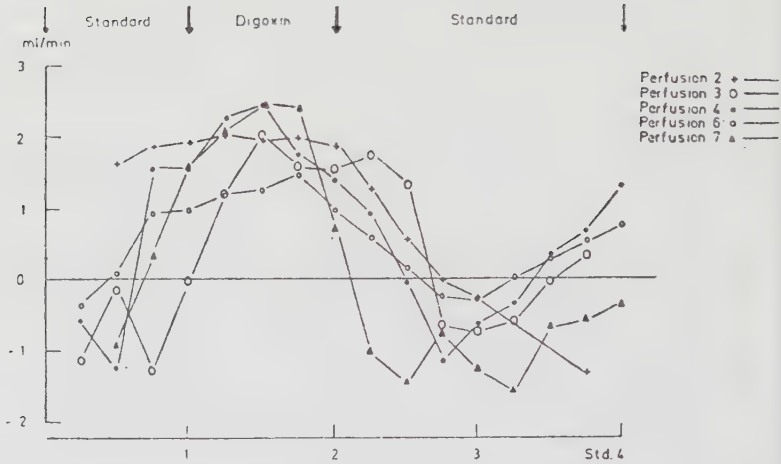


Abb. 4a.

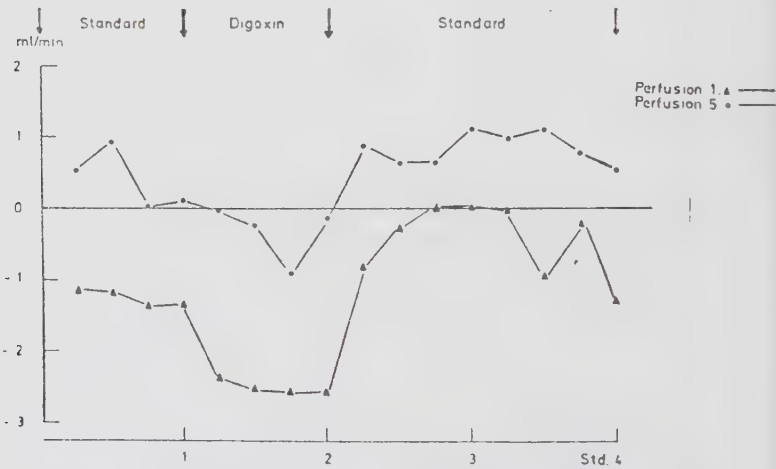


Abb. 4b.

Abb. 4. Beeinflussung des Nettowassertransportes unter Digoxin im menschlichen Jejunum: 4a. gemessenen Digitaliskonzentration im Perfusat $\sim 2,5 \mu\text{g/ml}$, 4b. gemessene Digitaliskonzentration im Perfusat $\sim 4 \mu\text{g/ml}$.

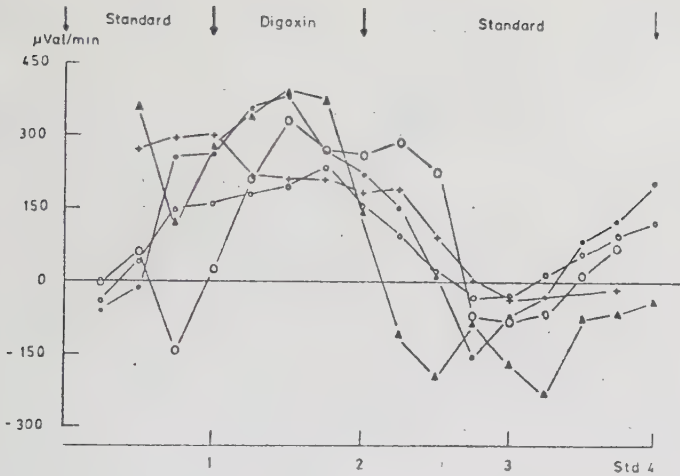


Abb. 5a.

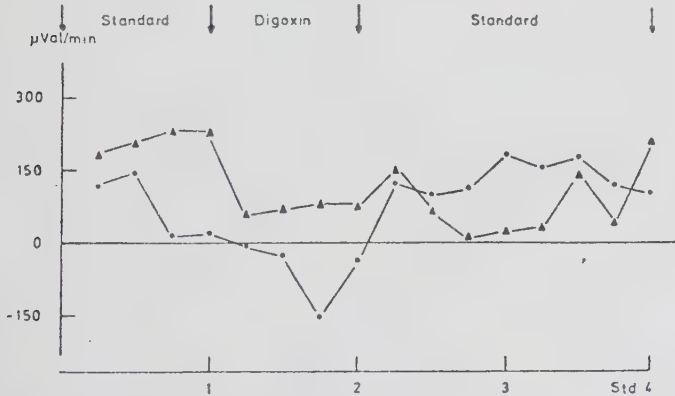


Abb. 5b.

Abb. 5. Beeinflussung der Nettobewegung von Natrium-
ionen unter Digoxin im menschlichen Jejunum: 5a. ge-
messene Digitaliskonzentration im Perfusat $\sim 2,5 \mu\text{g}/\text{ml}$,
5b. gemessene Digitaliskonzentration im Perfusat $\sim$
 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$.

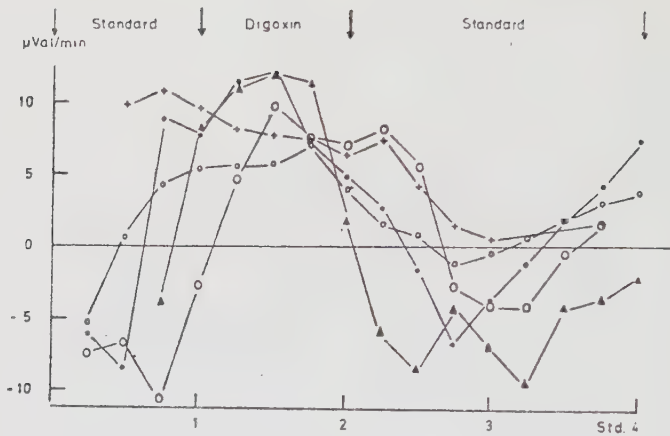


Abb. 6a.

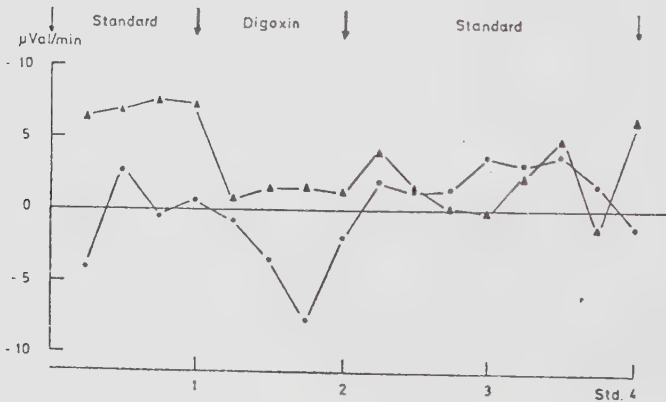


Abb. 6b.

Abb. 6. Beeinflussung der Nettobewegung von Kaliumionen unter Digoxin im menschlichen Jejunum: 6a. gemessene Digitaliskonzentration im Perfusat $\sim 2,5 \mu\text{g}/\text{ml}$, 6b. gemessene Digitaliskonzentration im Perfusat $\sim 4 \mu\text{g}/\text{ml}$.

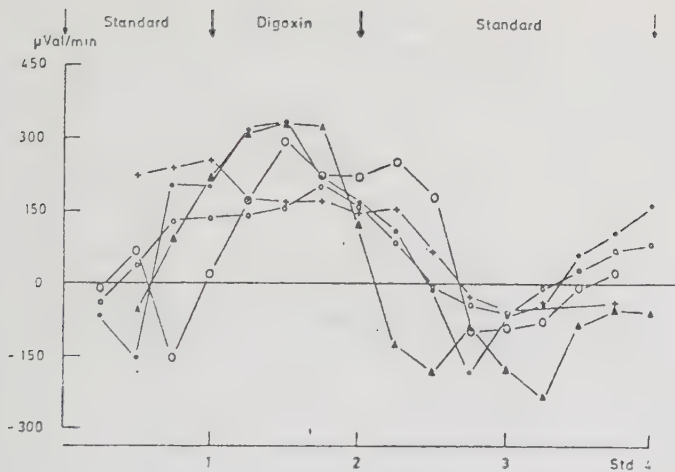


Abb. 7a.

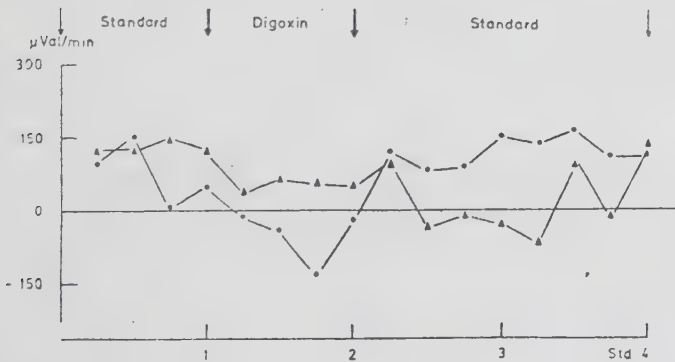


Abb. 7b.

Abb. 7. Beeinflussung der Nettobewegung von Chloridionen unter Digoxin im menschlichen Jejunum: 7a. gemessene Digitaliskonzentration im Perfusat $\sim 2,5 \mu\text{g}/\text{ml}$, 7b. gemessene Digitaliskonzentration im Perfusat $\sim 4 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Elektrolyt- und H_2O - Bewegung unter Digoxin (Einzelversuch)
 + Werte = Nettoresorption
 - Werte = Nettosekretion

H_2O ●—●
 Na^+ ▲—▲
 K^+ ○—○
 Cl^- ×—×

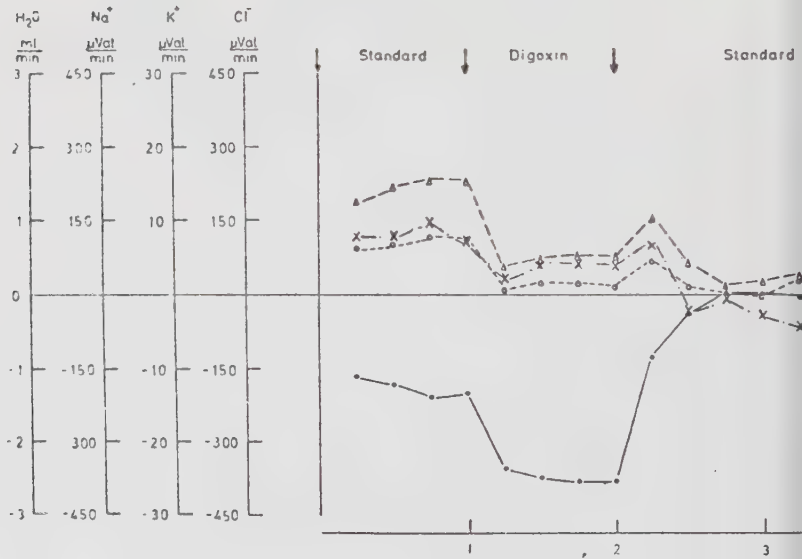


Abb. 8.

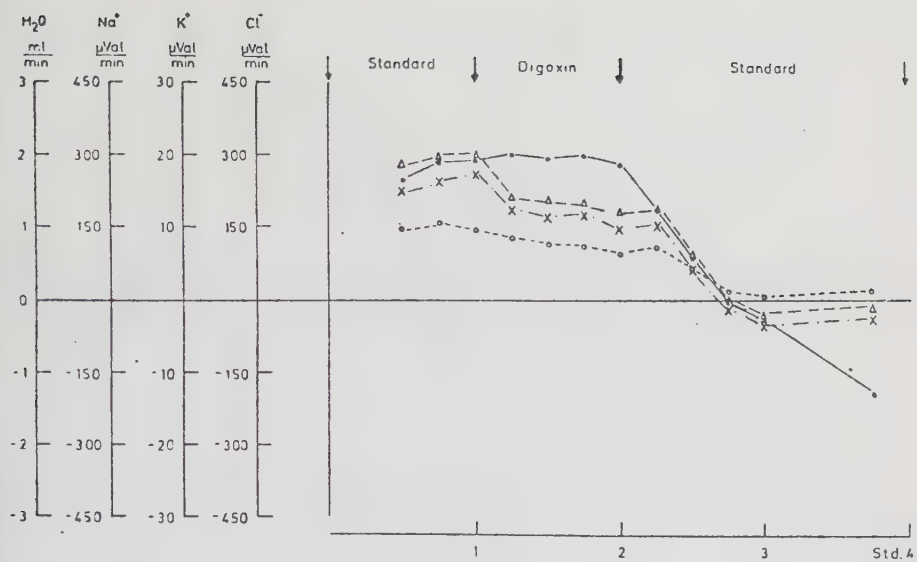


Abb. 9.

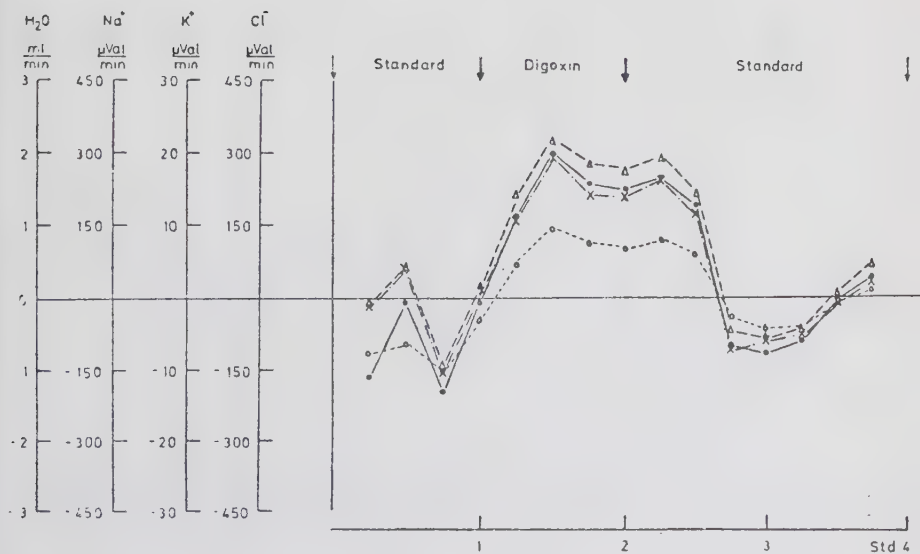


Abb. 10.

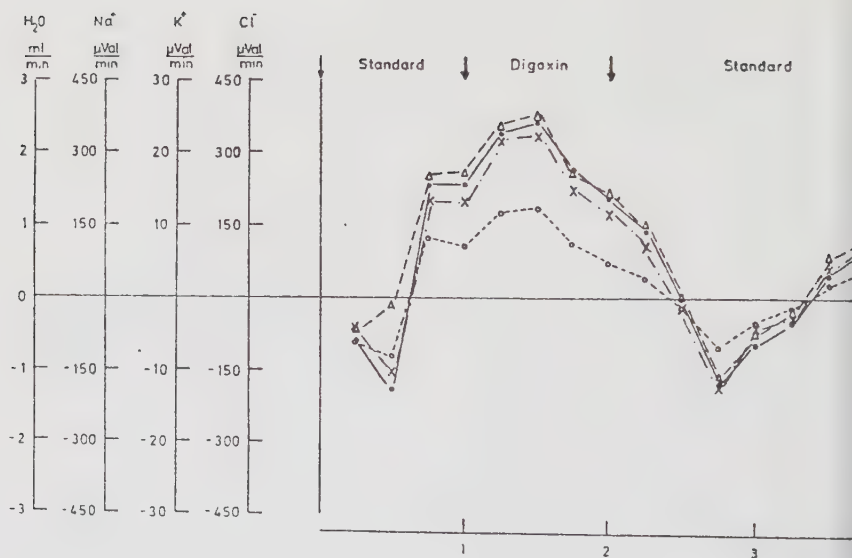


Abb. 11.

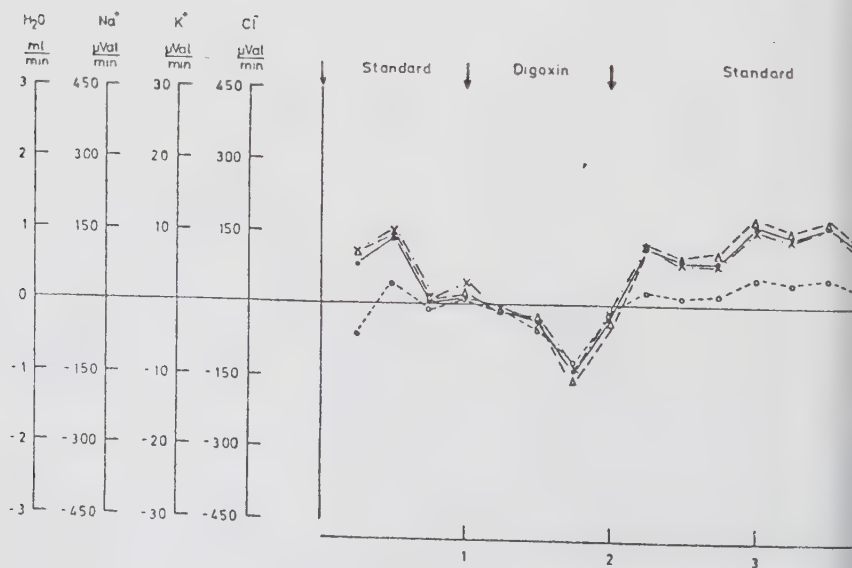


Abb. 12.

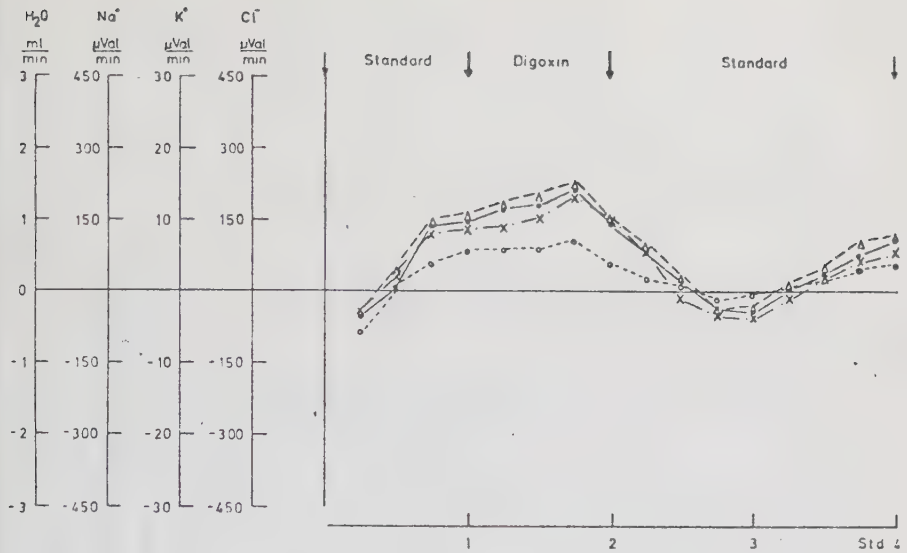


Abb. 13.

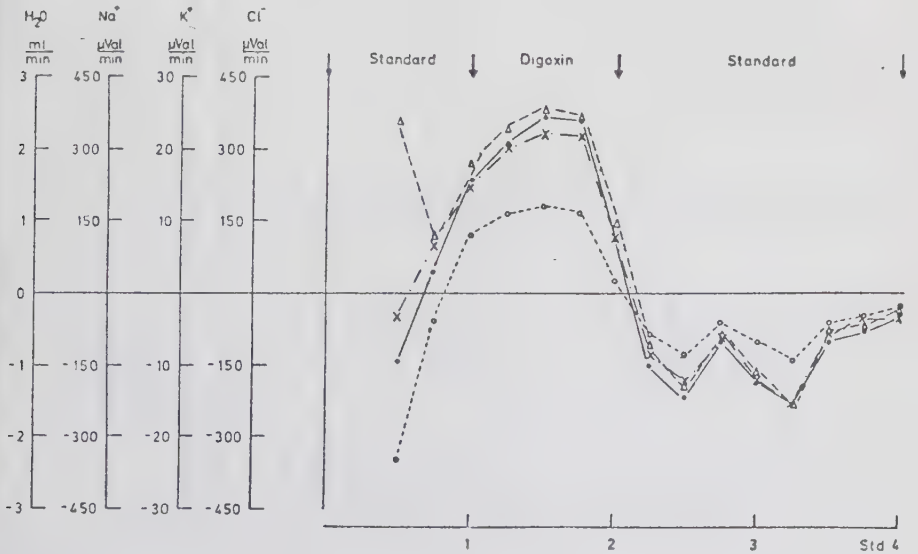


Abb. 14.

	Vp. 1	Vp. 2	Vp. 3	Vp. 4	Vp. 5	Vp. 6	Vp. 7
Standard	4,5	2,8	2,7	2,5	4,6	2,1	2,4
Start - 15 min.	1,25	1,4	- x	- x	1,7	0,6	- x
15 min. - 30 min.	5,1	3,3	- x	- x	1,7	2,1	- x
30 min. - 45 min.	4,6	5,0	3,7	1,35	1,85	1,8	- x
45 min. - 60 min.	4,4	4,5	- x	2,05	2,6	0,48	- x
Start - 15 min.	3,5	1,2	3,8	1,2	0,25	0,48	0,5
15 min. - 30 min.	0,22	1,7	5,4	0,24	0,22	0,46	0,42
30 min. - 45 min.	0,52	0,59	0,9	0,2	0,2	0,48	0,48
45 min. - 60 min.	0,3	0,46	0,74	0,2	0,2	0,45	0,45
60 min. - 75 min.	0,8	- x	0,62	0,2	0,2	0,42	0,45
75 min. - 90 min.	0,35	- x	0,62	0,2	0,2	0,45	0,4
90 min. - 105 min.	0,37	- x	0,25	0,2	0,18	0,4	0,4
105 min. - 120 min.	0,54	- x	- x	0,2	0,2	0,4	0,3

x: Bei diesen Fraktionen konnte Digoxin wegen der geringen Menge des wiedergewonnenen Perfusates nicht bestimmt werden.

Tab. I. Digoxinkonzentration (ug/ml) im wiedergewonnenen Dünndarmsekret während der Perfusion und der nachfolgenden Spülperiode.

Tab. II. Nettowasserbewegung im Dünndarm im Verlauf der Perfusion (ml/min).
 + = H₂O- Ausstrom aus dem Darmlumen.
 - = H₂O- Einstrom in das Darmlumen.

	Vp. 1	Vp. 2	Vp. 3	Vp. 4	Vp. 5	Vp. 6	Vp. 7	$\bar{x}$
A 1	-1,14		-1,14	-0,5	0,55	-0,56	-0,07	-1,13
A 2	-1,22	1,15	-0,16	-1,24	0,94	0,09	-0,92	-0,12
A 3	-1,38	1,89	-1,29	1,57	0,09	0,94	0,33	0,34
A 4	-1,32	1,92	-0,08	1,56	0,13	0,99	1,63	0,69
mit Digoxin								
B 1	-2,35	2,05	1,23	2,29	-0,05	1,17	2,13	0,92
B 2	-2,50	1,95	2,03	2,42	-0,23	1,46	2,44	1,05
B 3	-2,56	1,99	1,60	1,75	-0,91	1,48	2,38	0,82
B 4	-2,55	1,85	1,56	1,38	-0,17	0,98	0,75	0,54
C 1	-0,82	1,25	1,73	0,93	0,88	0,56	-1,02	0,5
C 2	-0,26	0,56	1,31	-0,05	0,62	0,14	-1,47	0,12
C 3	0,03	-0,08	-0,67	-1,17	0,63	-0,23	-0,71	-0,31
C 4	0,05	-0,27	-0,74	-0,65	1,12	-0,24	-1,25	-0,28
C 5	-0,02		-0,61	-0,37	0,98	0,04	-1,58	-0,26
C 6	-0,93		-0,05	0,37	1,11	0,27	-0,7	0,01
C 7	-0,20	-1,30	0,33	0,69	0,79	0,56	-0,56	0,04
C 8	-1,29			1,29	0,53	0,74	-0,32	0,19

Tab. II. Meßergebnisse aus 7 Versuchen mit Digoxin (in ml/min), außerdem Mittelwerte für die einzelnen Meßperioden.

Tab. III. Nettobewegung von Natriumionen im Dünndarm im Verlauf der Perfusion (uVal/min).

+ = Na⁺ - Ausstrom aus dem Darmlumen.
- = Na⁺ - Einstrom in das Darmlumen.

	Vp. 1	Vp. 2	Vp. 3	Vp. 4	Vp. 5	Vp. 6	Vp. 7	$\bar{x}$
A 1	181,7	-	51,7	- 58,0	115,7	- 59,7	- 57,9	- 21,5
A 2	205,2	274,2	58,1	- 15,4	145,8	45,0	55,7	154,2
A 3	220,3	200,0	- 142,3	253,7	15,1	143,9	121,5	131,0
A 4	228,5	302,3	28,5	256,0	24,1	162,8	270,9	142,7
mit Digoxin								
B 1	55,9	218,6	213,5	558,4	- 5,1	180,5	345,2	195,3
B 2	74,2	214,9	434,5	377,4	- 25,5	197,0	344,8	222,5
B 3	74,7	210,6	259,7	267,5	- 153,5	230,6	375,5	182,9
B 4	79,7	183,1	260,8	222,3	- 52,9	153,2	148,5	144,9
C 1	150,3	189,3	250,8	153,2	124,8	94,9	- 108,7	127,2
C 2	65,8	92,3	220,5	10,7	100,2	23,8	- 102,7	45,8
C 3	13,2	2,7	- 71,5	- 152,9	170,1	- 51,5	- 81,2	- 30,2
C 4	24,5	- 29,7	- 61,3	- 72,4	175,9	- 28,4	- 166,6	- 54,0
C 5	30,4	-	- 63,5	- 25,3	150,1	10,4	- 227,4	- 18,5
C 6	149,5	-	- 14,9	85,3	175,3	57,3	- 73,9	63,1
C 7	43,0	- 16,5	- 72,3	127,3	123,9	98,7	- 15,4	34,1
C 8	216,2			205,6	100,6	121,4	- 34,2	121,9

Tab. III. Messergebnisse aus 7 Versuchen mit Digoxin (in uVal/min), außerdem Mittelwerte für die einzelnen Messperioden.

Tab. IV. Nettobewegung von Kaliumionen im Dünndarm im Verlauf der Perfusion (uVal/min).

+ = K^+ - Ausstrom aus dem Darmlumen.

- = K^+ - Einstrom in das Darmlumen.

	Vp. 1	Vp. 2	Vp. 3	Vp. 4	Vp. 5	Vp. 6	Vp. 7	X
A 1	6,4	-	7,7	- 6,2	- 4,1	- 5,7	- 52,2	- 11,6
A 2	1,3	9,8	- 2,7	- 8,5	2,7	0,7	- 23,2	- 2,6
A 3	7,6	10,9	- 10,7	8,8	- 0,6	4,2	- 3,5	2,3
A 4	7,4	4,0	- 2,9	7,8	0,0	5,3	8,2	5,1
mit Digoxin								
B 1	0,9	8,2	4,6	11,5	- 0,7	5,6	11,1	5,9
B 2	1,8	7,8	9,8	12,0	- 3,5	5,6	12,1	6,5
B 3	1,8	7,4	7,6	7,4	- 7,6	7,2	11,2	5,0
B 4	1,5	6,4	7,0	5,0	- 1,8	4,1	1,2	3,4
C 1	4,0	7,4	2,1	2,6	1,9	1,7	- 5,2	2,8
C 2	1,6	4,3	5,7	- 1,6	1,3	0,7	- 8,5	0,5
C 3	0,1	1,6	- 2,9	- 6,8	1,5	- 1,1	- 4,2	- 1,7
C 4	- 0,02	0,5	- 4,2	- 3,6	3,7	- 0,4	- 7,0	- 1,6
C 5	2,5		- 4,1	- 1,1	3,2	0,7	- 9,2	- 1,4
C 6	5,0		- 0,5	1,9	3,9	1,6	- 4,2	1,3
C 7	- 1,1	1,4	1,4	4,2	1,9	2,9	- 3,2	1,1
C 8	5,5			7,4	- 1,2	3,7	- 2,2	2,9

Tab. IV. Meßergebnisse aus 7 Versuchen mit Digoxin (in uVal/min), außerdem Mittelwerte für die einzelnen Meßperioden.

Tab. V. Nettobewegung von Chloridionen im Dünndarm im Verlauf der Perfusion (uVal/min).

+ = Cl⁻- Ausstrom aus dem Darmlumen.

- = Cl⁻- Einstrom in das Darmlumen.

	Vp. 1	Vp. 2	Vp. 3	Vp. 4	Vp. 5	Vp. 6	Vp. 7	$\bar{x}$
A 1	121,3	-	7,7	-66,2	107,0	-41,5	-424,3	-51,6
A 2	124,7	224,9	67,7	-122,5	154,3	39,3	-47,1	58,8
A 3	141,9	242,9	-152,1	202,9	12,4	124,2	94,2	96,3
A 4	127,9	255,9	21,6	202,2	47,3	133,2	223,7	144,5
mit Digoxin								
B 1	39,9	177,4	122,4	319,4	-11,7	140,7	310,2	164,0
B 2	65,6	173,2	294,3	330,3	-36,6	136,8	334,5	189,3
B 3	62,8	175,7	222,9	224,5	-131,1	197,4	328,3	154,4
B 4	59,3	149,9	218,0	167,9	-18,6	154,0	123,3	122,2
C 1	102,3	155,5	255,9	107,6	125,0	85,1	126,7	157,1
C 2	-30,5	66,4	180,7	-16,6	86,5	-7,0	181,4	15,8
C 3	-10,9	-24,3	-96,9	-179,4	91,7	-44,6	90,0	-24,9
C 4	-29,6	-50,4	-89,3	-67,6	155,4	-52,5	174,0	6,1
C 5	-64,9	-	-77,4	-45,5	140,4	-7,0	228,5	29,0
C 6	97,0	-	91,6	50,0	166,1	36,7	82,4	71,1
C 7	-14,9	-37,3	33,5	103,3	113,2	71,2	47,5	46,0
C 8	139,1			166,3	118,2	64,4	51,9	111,8

Tab. V. Meßergebnisse aus 7 Versuchen mit Digoxin (in uVal/min), außerdem Mittelwert für die einzelnen Meßergebnisse.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. K. Ewe für die Überlassung des Themas der Arbeit und die fürsorgliche wissenschaftliche Betreuung danken.

Herrn Prof. Dr. R. Wanitschke für die Freundlichkeit, das Zweitgutachten zu übernehmen und Herrn Prof. Dr. H.J. Gilfrich für die Ermöglichung der Digoxinbestimmung.

LEBENSSTAU

Am 25. Oktober 1954 wurde ich, Johanna Elisabeth Engel, als erste Tochter von vier Kindern des selbständigen Handelsvertreters Alfred Engel und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Dames geboren.

Nach achtjährigem Volksschulbesuch in Irlich besuchte ich die zweijährige kaufmännische Handelsschule in Neuwied, die ich 1971 mit der Mittleren Reife abschloß. Nach dreijährigem Besuch des Wirtschaftsgymnasiums in Koblenz erhielt ich das Reifezeugnis.

Vom Wintersemester 1974/75 bis 1979 studierte ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz Humanmedizin. Das anschließende Praktische Jahr leistete ich am Lehrkrankenhaus in Idar-Oberstein, wo ich im Oktober 1980 das Staatsexamen bestand.

Seit dem 1. Dez. 1980 arbeite ich in der unfallchirurgischen Abteilung der Paracelsus-Klinik in Marl.

